Bruselloz Hastalığının Değerlendirilmesinde Spesifik Testler ve Enflamatuvar Biyobelirteçler

Specific Tests and Inflammatory Biomarkers in the Evaluation of Brucellosis Disease

Ferhan KERGET¹ (ID), Buğra KERGET² (ID), Neslihan ÇELİK¹ (ID), Sibel İBA YILMAZ¹ (ID)

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum.

¹ Health Sciences University Erzurum Regional Education and Research Hospital, Department of Infection Diseases and Clinical Microbiology, Erzurum, Turkey.

² Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum.

² Atatürk University Faculty of Medicine, Department of Pulmonology, Erzurum, Turkey.

Makale Atfı: Kerget F, Kerget B, Çelik N, İba Yılmaz S. Bruselloz hastalığının değerlendirilmesinde spesifik testler ve enflamatuvar biyobelirteçler. Mikrobiyol Bul 2021;55(2):113-124.

ÖZ

Bruselloz dünyanın en yaygın bakteriyel zoonotik enfeksiyonu olup gelişmekte olan birçok ülkede hala endemik olarak görülmektedir. Brusellozun klinik görünümü özgül olmayıp enfeksiyonun seyri ve şiddeti değişkenlik göstermektedir. Bu çalışmada, Bruselloz hastalarında özgül laboratuvar parametrelerinin klinik yanıt ve organ tutulumu ile olan ilişkisinin tespit edilmesi amaçlanmıştır. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğine başvuran *Brucella* tüp aglütinasyon testleri pozitif ve kliniği Bruselloz ile uyumlu daha önceden Bruselloz geçirmemiş 100 hasta prospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalar başlangıçtan itibaren 1, 2 ve 6. haftada kontrole çağırılmıştır. Kalça ağrısı ve bel ağrısı şikayeti olan hastalar sakroileit ve spondilodiskit açısından sakroiliak manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve lomber MR ile değerlendirilmiştir. Karaciğer tutulumu, kemik iliği tutulumu, sakroileit, spondilodiskit ve orşit bulunan hastalar organ tutulumu olan hastalar olarak kaydedilmiştir. Altı hafta sonrasında şikayetlerin gerilemesi klinik yanıt olarak değerlendirilmiş, tedavinin 6. haftasında klinik yanıt alınan hastalarda trombosit dağılım genişliği (TDG) ve ortalama trombosit hacmi (OTH) düzeyinin klinik yanıt alınmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlenmiştir ($p=0.01$, $p=0.02$). Organ tutulumu olan hastalarda trombosit ve trombosit lenfosit oranı (TLO) düzeyinin tedavinin 1. ve 6. haftasında organ tutulumu olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlenmiştir (1. hafta: $p=0.001$, $p=0.01$; 6. hafta $p=0.03$, $p=0.01$). Organ tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında tedavinin başlangıcındaki TLO'ya yönelik yapılan alıcı işlem karakteristikleri "Receiver Operating Characteristic (ROC)" eğrisi analizinde eğri altında kalan alan %66 olarak saptanmıştır. Eşik değeri 128.8 alındığında duyarlılık %55, özgüllük ise %78 olarak tespit edilmiştir. Tedavinin başlangıcındaki trombosit düzeyine göre organ tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında yapılan ROC eğrisi analizinde ise eğri altında kalan alan %73, eşik değeri 256000 alındığında duyarlılık %71, özgüllük ise %68 olarak gözlenmiştir. Tedavinin 6. haftasında klinik yanıt alınan ve alınmayan hastalar arasında TDG düzeyinin yapılan ROC eğrisi analizinde ise eğri altında kalan alan %67 olarak gözlenmiştir. Eşik değeri 10.75 alındığında duyarlılık %65, özgüllük ise %70 olarak saptanmıştır. OTH değerinin klinik yanıt için yapılan ROC eğrisi analizinde ise eğri altında

İletişim (Correspondence): Uzm. Dr. Ferhan Kerget, Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 25240, Yakutiye, Erzurum.
Tel (Phone): +(90) 442 344 74-46, E-posta (E-mail): drferhan68@hotmail.com

kalan alan %66; eşik değeri 9.95 alındığında ise duyarlılığı %52, özgüllüğü %74 olarak gözlenmiştir. Sonuç olarak, Bruselloz tanısı olan hastalarda tedavinin sonlandırılmasında önemli yer tutan klinik yanıtın değerlendirilmesinde OTH ve TDG değerlerinin kullanımının; organ tutulumunun değerlendirilmesinde ve takibinde ise trombosit düzeyi ve TLO değerlerinin klinik olarak kullanılabilecek ucuz, kolay erişilebilir biyobelirteçler olduğu belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: *Bruselloz; trombosit dağılım genişliği; trombosit lenfosit oranı; sakroileit; orşit.*

ABSTRACT

Brucellosis is the world's most common bacterial zoonotic infection and is still endemic in many developing countries. The clinical appearance of brucellosis is not specific, but the course and severity of the infection varies. In this study, it was aimed to determine the relationship between laboratory parameters and clinical response and organ involvement in patients with Brucellosis diagnosed with specific diagnostic tests. In the study, 100 patients without previous diagnosis of Brucellosis who have admitted to the Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and had positive *Brucella* tube agglutination tests and whose clinic was compatible with Brucellosis were evaluated prospectively. Patients were invited to be checked in the 1st, 2nd and 6th weeks. Patients with hip pain and low back pain were evaluated with sacroiliac magnetic resonance imaging (MRI) and lumbar MRI for sacroiliitis and spondylodiscitis. Patients with liver and bone marrow involvements, sacroiliitis, spondylodiscitis and orchitis were recorded as the patients with organ involvement. After six weeks, the decline of the complaints was considered as a clinical response. In the 6th week of the treatment, it was observed that platelet distribution width (PDW) and mean platelet volume (MPV) levels were lower in patients with a clinical response compared to the patients with no clinical response which was statistically significant ($p=0.01$, $p=0.02$). Platelet and platelet lymphocyte ratio (PLR) level in patients with organ involvement in the 1st and 6th weeks of the treatment, were observed to be lower than the patients without organ involvement which was statistically significant (week 1: $p=0.001$, $p=0.01$; week 6: $p=0.03$, $p=0.01$). Among patients with organ involvement and non-organ involvement, the area under the curve was 66% in the ROC curve analysis for PLR at the onset of the treatment. When the cut-off value was taken as 128.8%, the sensitivity was 55%, and the specificity was 78%. Depending on the level of platelet at the beginning of the treatment, in the ROC curve analysis carried out among patients with organ involvement and non-organ involvement, the area under the curve was 73% and when the cut off value was taken as 256000, the sensitivity was 71%, and the specificity was 68%. In the 6th week of the treatment, the area under the curve was observed as 67% in the ROC curve analysis of the PDW level among patients from whom clinical responses were received and not received. When the cut-off value was taken as 10.75%, the sensitivity was 65%, and the specificity was 70%. In the ROC curve analysis of the MPV value for clinical response, the area under the curve was 66%, and when the cut-off value was taken as 9.95, the sensitivity was observed as 52%, and the specificity was 74%. As a result, in the evaluation of the clinical response, which is important in the termination of the treatment in patients with Brucellosis, the use of MPV and PDW values in the evaluation of organ involvement and platelet level and PLO in the follow up, are cheap, easily accessible biomarkers that can be used clinically.

Keywords: *Brucellosis; platelet distribution width; platelet lymphocyte ratio; sacroiliitis; orchitis.*

GİRİŞ

Bruselloz dünyanın en yaygın bakteriyel zoonotik enfeksiyonu olup gelişmekte olan birçok ülkede hala endemik olarak görülmektedir. Brusellozun klinik görünümü özgül olmayıp enfeksiyonun seyri ve şiddeti değişkenlik göstermektedir. İnkübasyon süresi 2-3 haftadır. Bulaşma genellikle gastrointestinal sistem, konjonktiva, cilt ve solunum yolu ile olmaktadır. En yaygın semptomlar yüksek ateş, huzursuzluk, iştahsızlık, terleme, kas ve eklem ağrılarıdır. Bakteri retiküloendotelyal sistem organlarına yüksek bir afiniteye sahiptir¹. Akut Brusellozda anemi, trombositopeni ve lökopeni gibi hematolojik komplikasyon-

lar sıklıkla bildirilmesine rağmen şiddetli trombositopeni görülmesi nadirdir^{2,3}. Hipersplenizm, reaktif hemofagositoz ve immünsupresyon trombositopeninin olası nedenleri olarak gösterilmiştir⁴. Tanı; klinik bulgular, kültür sonuçları ve serolojik testler yardımı ile konulmaktadır⁵. Aynı zamanda akut faz yanıtına bağlı akut faz reaktanlarında artış ve azalış olabilmesine rağmen normal seyirlerde de görülebilmektedir^{6,7}.

Son zamanlarda bilimsel ilerlemelere rağmen, endemik bölgelerde Brusellozu teşhis etmek, tedavi etmek ve izlemek hala zordur. Tedavi süresi en az altı hafta olarak planlanmaktadır⁸. Sakroileit, spondilodiskit, orşit ve nörobruselloz gibi organ tutulumlarında en az üç ay olarak tedavi bildirilmektedir^{9,10}. Ancak tedavi sonlandırıldıktan sonra hastaların eklem ağrısı şikayetleri devam edebilmektedir. *Brucella* tanısına özgül testler tedavi sonrasında uzun bir süre pozitif olarak kalabilmektedir¹¹. Bu nedenle hastaların laboratuvar sonuçları tam olarak değerlendirilememekte ve tedavi süresinin yeterliliğine karar vermekte oldukça güç olmaktadır. Bu durum tedavi yanıtının ve süresinin değerlendirilmesinde kolay çalışılır, ucuz biyobelirteçlere gereksinim duyulmasına neden olmuştur.

Bu çalışmada, özgül tanısal testlerle tanı konulmuş Bruselloz hastalarında laboratuvar parametrelerinin klinik yanıt ve organ tutulumu ile olan ilişkisinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulunun onayı ile gerçekleştirildi (Karar No: 2019/10-103, Tarih: 01.07.2019).

Hastanemiz Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğine başvuran *Brucella* tüp aglütinasyon testleri pozitif ve kliniği Bruselloz ile uyumlu daha önceden Bruselloz geçirmemiş 100 hasta prospektif olarak değerlendirildi. Kesin tanı klinik belirtileri olan hastalarda Rose Bengal test pozitifliği *Brucella* tüp aglütinasyon test pozitifliği ($\geq 1/160$) ile konuldu. Hastaların yaş, cinsiyet, tam kan sayımı, trombosit, ortalama trombosit hacmi (OTH), trombosit dağılım genişliği (TDG), eritrosit dağılım genişliği (RDW), nötrofil lenfosit oranı (NLO), trombosit lenfosit oranı (TLO), sedimantasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kreatin kinaz (CK), laktat dehidrogenaz (LDH), albümin, serum tüp aglütinasyon testleri ve *Brucella* IgM, *Brucella* IgG sonuçları tedavi başlangıçlarında ve 6 hafta sonunda kaydedildi. Hastalar başlangıçtan itibaren 2. ve 6. haftada kontrole çağrıldı. Klinik bulgularına ek olarak başlangıçta bakılan laboratuvar parametreleri de kaydedildi. Hastaların ateş, terleme, halsizlik, kilo kaybı, miyalji, baş ağrısı, eklem ağrısı, bulantı, kusma, ishal, kalça ağrısı, bel ağrısı, döküntü şikayetleri sorgulandı ve ilk gelişlerinde, iki hafta sonra ve altı hafta sonra tekrar sorgulanarak kaydedildi. Altı hafta sonrasında şikayetlerin gerilemesi klinik yanıt olarak değerlendirildi. Kalça ağrısı ve bel ağrısı şikayeti olan hastalar sakroileit ve spondilodiskit açısından sakroiliak MR ve lomber MR ile değerlendirildi. Karaciğer tutulumu, kemik iliği tutulumu, sakroileit, spondilodiskit ve orşit bulunan hastalar organ tutulumu olan hastalar olarak kaydedildi. Başka bir nedene bağlı olmaksızın karaciğer enzimleri yükselen hastalar karaciğer tutulumu olarak lökopeni, trombositopeni ve anemi izlenen

hastalar kemik iliği tutulumu olarak değerlendirildi. Ürogenital şikayetleri olan erkek hastalarda orşit tanısı Doppler ultrasonografi ile konuldu. Kronik enflamatuvar hastalık öyküsü olanlar, Bruselloz dışında enfeksiyonu olanlar, sistemik hastalığı olanlar ve uzun süreli ilaç kullanımı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, SPSS for Windows (sürüm 22.0; SPSS Inc., Chicago, Ill., ABD) ile yapıldı. Parametrik verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi kullanıldı; normal dağılmayan sayısal verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grupların demografik verileri ve laboratuvar parametreleri bağımsız örnekler t testi kullanılarak değerlendirildi. Pearson korelasyon analizi; CRP ile OTH, TDG sonuçları arasında ve TLO ile ALT, alkalen fosfataz (ALP) sonuçları arasında kullanıldı. TLO, trombosit düzeyinin tedavinin başında, OTH ve TDG düzeyinin ise tedavinin 6. haftasında duyarlılık ve özgüllüğünün tespitinde ROC eğrisi analizi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 42.3 ± 14.9 olarak belirlenmiştir. Hastaların 61'i erkek, 39'u ise kadın olarak tespit edilmiştir. Hastaların tedavi başlangıcı, 2 ve 6.

Tablo 1. Hastaların 1, 2 ve 6. Haftadaki Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

	1. hafta (Ort $\pm$ SD)	2. hafta (Ort $\pm$ SD)	6. hafta (Ort $\pm$ SD)	p*	p**
WBC (/ μ l)	6865.2 $\pm$ 1909.2	6846.6 $\pm$ 1741.1	6695.1 $\pm$ 1672.8	0.737	0.176
Hemoglobin (g/dl)	14.7 $\pm$ 1.5	14.7 $\pm$ 1.6	14.9 $\pm$ 1.6	0.828	0.033
Trombosit (/L)	269350 $\pm$ 78873	275110 $\pm$ 71769.3	260650 $\pm$ 64717.8	0.5	0.001
TDG (fL)	11.1 $\pm$ 1.8	11.3 $\pm$ 1.7	11.2 $\pm$ 1.6	0.006	0.39
OTH (fL)	9.8 $\pm$ 0.9	9.9 $\pm$ 0.8	9.9 $\pm$ 0.8	0.019	0.974
NLO	1.97 $\pm$ 1.27	1.9 $\pm$ 1.9	1.7 $\pm$ 0.9	0.012	0.639
RDW (%)	13.2 $\pm$ 1.6	13.4 $\pm$ 1.7	13.7 $\pm$ 1.4	0.44	0.004
TLO	132.1 $\pm$ 53.4	131.1 $\pm$ 84.3	120.7 $\pm$ 46.3	0.151	0.188
CRP (mg/L)	13.1 $\pm$ 15.7	5.3 $\pm$ 5.8	3.5 $\pm$ 1.5	0.001	0.001
AST (U/L)	48.3 $\pm$ 131.6	24.7 $\pm$ 15.3	22.3 $\pm$ 12.1	0.004	0.01
ALT (U/L)	48.9 $\pm$ 110.8	29.3 $\pm$ 35.8	25.3 $\pm$ 25.6	0.001	0.021
GGT (U/L)	41.1 $\pm$ 40.5	37.4 $\pm$ 32.7	38.9 $\pm$ 65.7	0.316	0.487
ALP (U/L)	98.4 $\pm$ 42.8	90.4 $\pm$ 35.1	83.8 $\pm$ 27.6	0.002	0.001
LDH (U/L)	253.2 $\pm$ 190.2	192.7 $\pm$ 77.7	157.4 $\pm$ 54.9	0.001	0.001
Albümin (g/L)	4.2 $\pm$ 0.4	4.3 $\pm$ 0.3	4.3 $\pm$ 0.3	0.256	0.774

WBC: Beyaz kan hücresi, TDG: Trombosit dağılım genişliği, OTH: Ortalama trombosit hacmi, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, RDW: Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği, TLO: Trombosit lenfosit oranı, CRP: C-reaktif protein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transferaz, ALP: Alkalen fosfataz, LDH: Laktat dehidrogenaz.

p*: Hastaların 1. ve 2. haftadaki laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.

p**: Hastaların 2. ve 6. haftadaki laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.

Tablo II. 6. Haftada Klinik Yanıt Alınan ve Alınmayan Hastaların Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

	Tedavinin 6. haftasında klinik yanıt var (n= 74) (Ort ± SD)	Tedavinin 6. haftasında klinik yanıt yok (n= 36) (Ort ± SD)	p
Yaş	41.4 ± 14.6	45.3 ± 15.7	0.242
WBC (/µl)	6798.9 ± 1695.2	6399.6 ± 1602.5	0.287
Hemoglobin (g/dl)	14.9 ± 1.6	14.8 ± 1.5	0.7
Trombosit (/L)	262905.4 ± 69431.4	254230.8 ± 49513.9	0.495
TDG (fL)	11.4 ± 1.6	10.5 ± 1.1	0.01
OTH (fL)	9.9 ± 0.8	9.6 ± 0.6	0.02
NLO	1.8 ± 0.9	1.5 ± 0.7	0.202
RDW (%)	13.8 ± 1.4	13.5 ± 1.3	0.267
TLO	123 ± 48.9	114.3 ± 37.9	0.356
Sedimentasyon (mm/h)	8.9 ± 9.5	12.7 ± 12	0.155
CRP (mg/L)	3.5 ± 1.6	3.4 ± 0.9	0.766
AST (U/L)	22.7 ± 13.2	21.2 ± 7.9	0.504
ALT (U/L)	25.5 ± 28.7	24.7 ± 14.2	0.858
GGT (U/L)	39.2 ± 75.1	37.9 ± 25.1	0.896
ALP (U/L)	83.1 ± 27.8	85.9 ± 27.4	0.653
LDH (U/L)	156.9 ± 50.2	158.8 ± 67.6	0.892
Albümin (g/L)	4.3 ± 0.3	4.2 ± 0.3	0.08

WBC: Beyaz kan hücresi, TDG: Trombosit dağılım genişliği, OTH: Ortalama trombosit hacmi, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, RDW: Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği, TLO: Trombosit lenfosit oranı, CRP: C reaktif protein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transferaz, ALP: Alkalen fosfataz, LDH: Laktat dehidrogenaz.

haftadaki laboratuvar verileri Tablo I’de gösterilmiştir. Tedavinin 6. haftasında klinik yanıt tanımlamamıza göre yanıt alınan ve alınmayan hastaların yaşları ve laboratuvar verileri Tablo II’de gösterilmiştir. Tedavinin 6. haftasında klinik yanıt alınan hastalarda TDG ve OTH düzeyinin klinik yanıt alınmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlenmiştir ($p = 0.01$, $p = 0.02$).

Organ tutulumu, organ tutulumları arasında sakroileit olan ve olmayan hastaların tedavi başlangıcı ve 6. haftada laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi ise Tablo III ve IV’te gösterilmiştir. Organ tutulumu olan hastalarda trombosit ve TLO düzeyinin tedavinin 1. ve 6. haftasında organ tutulumu olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlenmiştir (1. hafta: $p = 0.001$, $p = 0.01$; 6. hafta $p = 0.03$, $p = 0.01$).

Hastaların tedavinin başlangıcında bakılan OTH ile CRP düzeyleri arasında düşük düzeyli negatif yönlü korelasyon, TDG ile CRP düzeyi arasında ise orta düzeyli negatif yönlü korelasyon gözlenmiştir ($r = -0.376$, $p = 0.01$; $r = -0.422$, $p = 0.01$) (Şekil 1).

Tedavinin 6. haftasında bakılan TLO ile ALT ve ALP sonuçları arasında düşük düzeyli negatif yönlü korelasyon gözlenmiştir ($r = -0.266$, $p = 0.01$; $r = -0.204$, $p = 0.01$) (Şekil 2).

	Organ tutulumu var (1. hafta n= 31) (Ort ± SD)	Organ tutulumu yok (1. hafta n= 69) (Ort ± SD)	Organ tutulumu var (6. hafta n= 31) (Ort ± SD)	Organ tutulumu yok (6. hafta n= 69) (Ort ± SD)	p
WBC (/µl)	6441.3 ± 2263.8	7055.7 ± 1710.9	6507.7 ± 1626.3	6779.2 ± 1698.2	0.13/0.45
Hemoglobin (g/dl)	14.8 ± 1.6	14.6 ± 1.5	15.5 ± 1.6	14.6 ± 1.5	0.59/0.02
Trombosit (/L)	227032.3 ± 83332.9	288362.3 ± 69356.5	231806.5 ± 63966.4	273608.7 ± 61179.9	0.001/0.03
TDG (fl)	11.1 ± 2.2	10.9 ± 1.6	11.1 ± 1.7	11.3 ± 1.5	0.66/0.4
OTH (fl)	9.9 ± 0.9	9.7 ± 0.8	9.7 ± 0.8	9.9 ± 0.8	0.55/0.2
NLO	1.9 ± 1.1	2.1 ± 1.4	1.6 ± 0.8	1.7 ± 0.9	0.51/0.3
RDW (%)	12.7 ± 1.9	13.5 ± 1.4	13.4 ± 1.1	13.9 ± 1.5	0.04/0.6
TLO	113.5 ± 48.2	140.4 ± 53.8	104.7 ± 42.3	127.9 ± 46.4	0.01/0.01
Sedimentasyon (mm/h)	19.7 ± 17.6	24.6 ± 19.5	6.9 ± 5.5	11.2 ± 11.6	0.2/0.05
CRP (mg/L)	16.4 ± 18.4	11.7 ± 14.2	3.1 ± 0.2	3.6 ± 1.7	0.2/0.05
AST (U/L)	105.8 ± 228.1	22.4 ± 8.6	27.5 ± 18.6	19.9 ± 10.1	0.03/0.03
ALT (U/L)	97.8 ± 190.6	26.9 ± 16.3	37.6 ± 41.4	19.8 ± 10.1	0.01/0.001
GGT (U/L)	55.4 ± 55.2	34.7 ± 30.1	60.4 ± 111.9	29.2 ± 21.4	0.04/0.02
ALP (U/L)	111.3 ± 56.4	92.7 ± 34.1	90.6 ± 29.8	80.8 ± 38.1	0.04/0.12
LDH (U/L)	324.9 ± 306.9	221 ± 87.7	165.3 ± 61.1	453.8 ± 51.9	0.01/0.36
Albumin (g/L)	4.1 ± 0.5	4.3 ± 0.3	4.3 ± 0.3	4.3 ± 0.3	0.1/0.74

WBC: Beyaz kan hücresi, TDG: Trombosit dağılım genişliği, OTH: Ortalama trombosit hacmi, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, RDW: Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği, TLO: Trombosit lenfosit oranı, CRP: C-reaktif protein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transferaz, ALP: Alkalen fosfataz, LDH: Laktat dehidrogenaz.

p: Organ tutulumu olan ve olmayan hastaların 1. ve 6. haftadaki değerlerinin karşılaştırılması.

Tablo IV. Sakroileit Olan ve Olmayan Hastaların 1. ve 6. Haftadaki Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

	Sakroileit var (1. hafta n= 19) (Ort ± SD)	Sakroileit yok (1. hafta n= 81) (Ort ± SD)	Sakroileit var (6. hafta n= 19) (Ort ± SD)	Sakroileit yok (6. hafta n= 81) (Ort ± SD)	p
WBC (µl)	7387.8 ± 2316.4	6765.3 ± 1810.4	6620.5 ± 1779.4	6730.4 ± 1660.9	0.29/0.81
Hemoglobin (g/dl)	14.6 ± 1.6	14.7 ± 1.5	15.5 ± 1.3	14.8 ± 1.6	0.79/0.06
Trombosit (/L)	247944.4 ± 73589.1	274962.9 ± 79704.1	242333.3 ± 59574.9	265469.1 ± 65451.9	0.17/0.15
TDG (fl)	11.2 ± 2.6	10.9 ± 1.6	11.3 ± 1.9	11.2 ± 1.5	0.54/0.8
OTH (fl)	9.9 ± 1.2	9.8 ± 0.8	9.8 ± 1.1	9.9 ± 0.7	0.67/0.6
NLO	1.9 ± 1.1	1.9 ± 1.3	1.6 ± 0.9	1.7 ± 0.9	0.84/0.6
RDW (%)	12.4 ± 2.5	13.4 ± 1.3	13.5 ± 1.2	13.8 ± 1.4	0.12/0.25
TLO	110.8 ± 36.5	137.3 ± 55.6	106.5 ± 40.4	124.1 ± 47.3	0.01/0.1
Sedimentasyon (mm/h)	22.2 ± 17.8	23.4 ± 19.4	7.4 ± 5.1	10.5 ± 11.1	0.81/0.2
CRP (mg/L)	15.6 ± 15.3	12.7 ± 15.9	3	3.6 ± 1.6	0.47/0.14
AST (U/L)	42.9 ± 36.6	49.8 ± 145.3	29.9 ± 21.4	20.6 ± 8.2	0.7/0.003
ALT (U/L)	42.4 ± 35.6	50.5 ± 122.1	38.6 ± 31.4	22.5 ± 23.6	0.6/0.01
GGT (U/L)	54.4 ± 54.3	38.4 ± 36.7	82.7 ± 142.8	29.4 ± 22.1	0.2/0.002
ALP (U/L)	111.2 ± 54.5	96.2 ± 39.5	97.7 ± 26.6	81.2 ± 26.8	0.2/0.02
LDH (U/L)	222.1 ± 70.9	261.1 ± 208.2	151.5 ± 36.1	158.2 ± 58.5	0.17/0.6
Albumin (g/L)	4.1 ± 0.5	4.3 ± 0.4	4.3 ± 0.4	4.3 ± 0.3	0.28/0.8

WBC: Beyaz kan hücresi, TDG: Trombosit dağılım genişliği, OTH: Ortalama trombosit hacmi, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, RDW: Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği, TLO: Trombosit lenfosit oranı, CRP: C-reaktif protein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transferaz, ALP: Alkalen fosfataz, LDH: Laktat dehidrogenaz.

p: Sakroileit olan ve olmayan hastaların 1. ve 6. haftadaki değerlerinin karşılaştırılması.

Şekil 1. CRP düzeyinin hastaların 1. haftadaki TDG ve OTH ile korelasyon analizi.

Şekil 2. Hastaların 6. haftadaki ALT ve ALP düzeylerinin TLO düzeyi ile yapılan korelasyon analizi.

Organ tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında tedavinin başlangıcındaki TLO sonuçlarına yönelik yapılan ROC eğrisi analizinde eğri altında kalan alan %66 olarak bulunmuştur. Eşik değeri 128.8 alındığında duyarlılık %55, özgüllük ise %78 olarak tespit edilmiştir. Tedavinin başlangıcındaki trombosit düzeyine göre organ tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında yapılan ROC eğrisi analizinde ise eğri altında kalan alan %73, trombosit düzeyi eşik değeri 256000 alındığında duyarlılık %71, özgüllük ise %68 olarak gözlenmiştir (Şekil 3).

Tedavinin 6. haftasında klinik yanıt alınan ve alınmayan hastalar arasında TDG düzeyinin yapılan ROC eğrisi analizinde ise eğri altında kalan alan %67 olarak gözlenmiştir. Eşik değeri 10.75 alındığında duyarlılığı %65, özgüllüğü ise %70 bulunmuştur. OTH değerinin klinik yanıt için yapılan ROC eğrisi analizinde ise eğri altında kalan alan %66, eşik değeri 9.95 alındığında ise duyarlılığı %52, özgüllüğü %74 olarak gözlenmiştir (Şekil 4).

Şekil 3. Organ tutulumu olan ve olmayan hastaların trombosit ve TLO düzeylerinin ROC eğrisi analizi.

Şekil 4. Tedavinin 6. haftasında klinik yanıt alınan ve alınmayan hastaların TDG ve OTH düzeylerinin ROC eğrisi analizi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, tedavinin başlangıcında bakılan CRP düzeyi ile OTH ve TDG düzeyleri arasında negatif yönlü korelasyon gözlenmiştir. Tedavinin 6. haftasında klinik yanıt alınan ve alınmayan hastalar arasında OTH ve TDG düzeyleri karşılaştırıldığında klinik yanıt alınan hastalarda daha yüksek düzeyde olduğu gözlemlenmiştir. Tedavinin 6. haftasında TDG düzeyinin eşik değer 10.75 alınması durumunda duyarlılık %65, özgüllük ise %70 olarak gözlenirken, OTH'nin eşik değeri 9.95 alınması durumunda ise duyarlılık %55, özgüllük ise %74 olarak gözlenmiştir. TLO ve trombosit düzeyinin organ tutulumu olan

ve olmayan hastalar arasındaki değerlendirmesinde organ tutulumu olan hastalarda daha düşük düzeyde TLO ve trombosit düzeyleri gözlemlenmiştir. Tedaviyle beraber ise, her iki grupta da TLO ve trombosit düzeylerinin yükseldiği ancak organ tutulumu olan grupta yine daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Bruselloz, tüm organ ve sistemleri etkileyebilen dünyadaki en önemli zoonozların başında gelmektedir. Farklı klinik ve laboratuvar bulguları ile çeşitli hastalıkları taklit edebilmektedir. Brusellozda tedavi süresi en az altı hafta olarak önerilmektedir ancak hastaların tedavi sonrası şikayetleri devam edebilmekte ve tedavilerinin sonlandırılması kolay olmamakta ve Bruselloza özgül testler tedavi sonrasında da uzun bir süre pozitif kalabilmektedir¹². Bunun yanı sıra Bruselloza bağlı gelişen organ tutulumlarının değerlendirilmesinde kullanılabilecek spesifik laboratuvar tanı ve testleri de bulunmamaktadır. Organ tutulumları da Brusellozda tedavinin yönetilmesinde önemli bir yer tutmaktadır¹³. Bu durum, Bruselloz takibinde alternatif parametrelerin araştırılmasına neden olmuştur.

Enflamasyon, endojen ve ekzojen kaynaklı uyarılara karşı organizmanın verdiği özgül olmayan bir yanıttır. Bruselloz gibi bulaşıcı hastalıklar ve doku yaralanmaları klasik enflamasyon başlatıcılarındandır¹⁴. Bunların yanı sıra, çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçler de enflamasyonu tetikleyebilir ve tüm bu uyarılara yanıt benzer niteliktedir. Mast hücreleri ve makrofajlar tarafından salınan enflamatuvar mediatörler enflamasyonda önemli rol oynayan plazma proteinlerinin ve lökositlerin aktive olmasına aracılık eder¹⁵. Ayrıca, bu araçlar megakaryositleri indükleyerek trombositosa da neden olabilir¹⁶. Ancak, Bruselloz hastalarında bunun tam tersi olarak trombositopeni de %10 olguda rapor edilmiştir¹⁷. Enflamasyonun modüle edilmesinde lenfositler önemli rol oynamaktadır. Sistemik enflamasyonda önemli rol oynayan lenfositlerin artan apoptozisine bağlı olarak lenfositopeni gelişebilmektedir; nötrofiller yanıtın yetersiz olması ve kronik enflamasyonun başlaması durumunda lenfosit ve makrofajların yerini alır. Sonuç olarak, sistemik enflamasyona bağlı lenfosit, nötrofil ve trombosit düzeylerinde değişiklikler gözlenir¹⁸.

Pediyatrik Bruselloz artritli hastalarda yapılan çalışmalarda NLO düzeyinin kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmasında Bruselloz gözlenen hastalarda anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir¹⁹. Bruselloza bağlı komplikasyonların ve organ tutulumunun değerlendirildiği bir başka çalışmada ise, TLO'nun NLO'ya nazaran organ tutulumunu ve komplikasyonları göstermede daha etkili bir biyobelirteç olduğu tespit edilmiştir²⁰. Proenflamatuvar sitokinlerin ve akut faz reaktanlarının salınımı trombositlerin boyutlarını da değiştirebilmektedir. OTH ve TDG'nin trombosit üretiminde ve fonksiyonunun değerlendirilmesinde yararlı olabileceği gözlenmiştir Brusellozlu hastalarda yapılan çalışmalarda tanı anında gözlenen OTH değerinin tedavi ile birlikte düzeyinde yükselme olduğu gözlenmiştir²¹. CRP düzeyinin OTH ile korelasyonunun değerlendirildiği çalışmalarda, elde edilen veriler çelişkili nitelikte olup pozitif ve negatif korelasyonun bulunduğu gözlenmiştir^{21,22}.

Çalışmamız verileri doğrultusunda, karaciğer fonksiyon testleri ve akut faz reaktantları dışındaki parametrelerin tedavi altındaki hastaların takiplerinde yol gösterici olmadığı izlenmiş ancak hastalar klinik yanıtlarına göre ayrıldığında klinik yanıt olan hastalarda daha

yüksek düzeyde OTH ve TDG düzeyleri gözlemlenmiştir. Bu durum yapılan çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde, klinik yanıtla bağlı düzelen trombosit üretiminin OTH ve TDG düzeyini daha fazla artırdığını düşündürmektedir. Organ tutulumu olan ve olmayan hastaların 1. ve 6. hafta değerlendirilmelerinde, organ tutulumu olan hastalarda her iki dönemde de daha düşük trombosit ve TLO oranı gözlemlenmiş, TLO ve trombosit düzeyleri ise takiplerle beraber her iki hasta grubunda da gerilemiştir. Sakroileit olan hastalarda ise başlangıçta düşük gözlenen TLO oranının 6. haftada olmayan grup ile karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. Bu veriler trombosit düzeyi, hacmi ve yoğunluğunun TLO oranı ile korele değerlendirilmesinde klinik yanıt ve organ tutulumu açısından değerlendirilmesinde diğer parametrelere göre daha üstün olduğu yönünde değerlendirilebilir. Organ tutulumu ve klinik yanıt olan ve olmayan hastaların yapılan ROC analizinde ise, TLO ve trombosit ile TDG ve OTH düzeylerinin duyarlılık ve özgüllüklerinin birbirine karşılıklı üstün olması nedeniyle organ tutulumu değerlendirilmesinde birlikte değerlendirilmesi daha uygun olabilir.

Çalışmamızda hem klinik düzelmenin takibinde hem de organ tutulumunun değerlendirilmesinde trombosit düzeyi, dağılım genişliği ve ortalama hacminin önemli rol oynadığı gözlemlenmiştir. Ancak bu parametrelerin değerlendirmesinde özgüllüğün yüksek olup, duyarlılıkların düşük olması nedeniyle, ön planda duyarlılığı daha yüksek olan trombosit ile ilişkili parametrelerin bulunması Bruselloz takibinde önemli bir rol oynayabilir.

Sonuç olarak, Brusellozlu hastalarda tedavinin sonlandırılmasında önemli yer tutan klinik yanıtın değerlendirilmesinde OTH ve TDG'nin kullanımı, organ tutulumunun değerlendirilmesinde ve takibinde ise trombosit düzeyi ve TLO klinik olarak kullanılabilecek ucuz, kolay erişilebilir biyobelirteçler olabilirler.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulunun onayı ile gerçekleştirildi (Karar No: 2019/10-103, Tarih: 01.07.2019).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Mantur B, Amarnath S, Shinde R. Review of clinical and laboratory features of human brucellosis. Indian J Med Microbiol 2007; 25(3): 188.
2. Young EJ, Tarry A, Genta RM, Ayden N, Gotuzzo E. Thrombocytopenic purpura associated with brucellosis: report of 2 cases and literature review. Clin Infect Dis 2000; 31(4): 904-9.
3. Aysha MH, Shayib MA. Pancytopenia and other haematological findings in brucellosis. Scand J Haematol 1986; 36(4): 335-8.
4. Pappas G, Kitsanou M, Christou L, Tsianos E. Immune thrombocytopenia attributed to brucellosis and other mechanisms of Brucella-induced thrombocytopenia. American J Haem 2004; 75(3): 139-41.
5. İrvem A, Yücel FM, Aksaray S, Bor E. Brusellozun serolojik tanısında yeni ve hızlı bir yöntem olan brucella coombs jel testi ile diğer yöntemlerin karşılaştırılması. Mikrobiyol Bul 2015; 49(2): 181-7.

6. Percin D. Microbiology of brucella. Recent patents on anti-infective drug discovery. 2013; 8(1): 13-7.
7. Uluğ M, Can-Uluğ N, Selek Ş. Akut brusellozlu hastalarda akut faz reaktanlarının düzeyi. *Klinik Dergisi* 2010; 23(2): 48-50.
8. Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, Colmenero JD, Corbel MJ, Falagas ME, et al. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations. *PLoS Med* 2007; 4(12): e317.
9. Ariza J, Pujol M, Valverde J, Nolla J, Rufi G, Viladrich P, et al. Brucellar sacroiliitis: findings in 63 episodes and current relevance. *Clin Infect Dis* 1993;16(6):761-5.
10. Aydoslu B, Celik A, Kuloğlu F, Tansel O, Akata F, Tuğrul M. Evaluation of brucellosis patients in Trakya University Hospital. *Mikrobiyol Bul.* 2006; 40(3): 257-63.
11. Ruiz-Mesa J, Sanchez-Gonzalez J, Reguera J, Martin L, Lopez-Palmero S, Colmenero J. Rose Bengal test: diagnostic yield and use for the rapid diagnosis of human brucellosis in emergency departments in endemic areas. *Clin Micro and Infect* 2005; 11(3): 221-5.
12. Dean AS, Crump L, Greter H, Hattendorf J, Schelling E, Zinsstag J. Clinical manifestations of human brucellosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6(12): e1929.
13. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, Baran AI, Karsen H, Evirgen O, et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *Int J Infect Dis* 2010; 14(6): e469-e78.
14. Togan T, Ciftci O, Turan H, Narci H, Gullu H, Arslan H. Could there be an association between chronic brucellosis and endothelial damage? *J Infect Dev Ctries* 2015; 9(01): 048-54.
15. Hielpos MS, Ferrero MC, Fernández AG, Bonetto J, Giambartolomei GH, Fossati CA, et al. CCL20 and beta-defensin 2 production by human lung epithelial cells and macrophages in response to *Brucella abortus* infection. *PloS one* 2015; 10(10): e0140408.
16. Garcia P, Yrivarren J, Argumans C, Crosby E, Carrillo C, Gotuzzo E. Evaluation of the bone marrow in patients with brucellosis. *Clinico-pathological correlation. Enferm Infecc Microbiol Clin* 1990; 8(1): 19.
17. Xie S, Zhou Y, Zheng R, Zuo W, Lu X, Wang Y, et al. *Brucella*-induced thrombocytopenia: a retrospective study of 16 patients. *J Int Med Res* 2019; 47(7): 3008-13.
18. Tsolia M, Drakonaki S, Messaritaki A, Farmakakis T, Kostaki M, Tsapra H, et al. Clinical features, complications and treatment outcome of childhood brucellosis in central Greece. *J Infect* 2002; 44(4): 257-62.
19. Bozdemir ŞE, Altıntop YA, Uytun S, Aslaner H, Torun YA. Diagnostic role of mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio in childhood brucellosis. *The Korean J Intern Med* 2017; 32(6): 1075.
20. Sen P, Demirdal T, Nemli SA. Predictive Value of Inflammation Markers in Brucellosis. *Arch Iranian Med* 2019; 22(11): 640-5.
21. Küçükbayrak A, Taş T, Tosun M, Aktaş G, Alçelik A, Necati Hakyemez I, et al. Could thrombocyte parameters be an inflammatory marker in the brucellosis. *Med Glas* 2013; 10(1).
22. Tekin R, Aktar F, Yılmaz K, Tekin S, Ayaz C. Comparison of inflammatory markers between adult and pediatric brucellosis patients. *Rev Soc Bras Med Trop* 2020; 53(1).